

На правах рукописи

Бусыгин Сергей Николаевич

**СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ У  
БОЛЬНЫХ С ТЯЖЁЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ СЕПСИСА, ОСЛОЖНЁННОГО  
СЕПТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ**

14.01.20 - анестезиология и реаниматология

Автореферат диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Екатеринбург - 2015

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук **Бубнова Ирина Давидовна**

Официальные оппоненты:

**Малкова Ольга Геннадьевна**, доктор медицинских наук, старший ординатор отделения анестезиологии и реанимации Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница №1»

**Миронов Пётр Иванович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры детской хирургии с курсом ИПО Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: **Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Защите диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2015 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, учёной степени доктора наук Д 208.102.01, созданного при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: г. Екатеринбург, ул. Репина, д.3

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, с авторефератом - на сайте ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации: [vak2.ed.gov.ru](http://vak2.ed.gov.ru), на сайте университета: [www.usma.ru](http://www.usma.ru)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2015 г.

Учёный секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук,

профессор

**В.А. Руднов**

## Введение

Актуальность изучения сепсиса связана с увеличением тяжести состояния пациентов, с возрастанием сложности управления ситуацией, что в итоге приводит к прогрессирующему развитию полиорганной недостаточности.

Одним из проявлений органной дисфункции, ассоциированной с сепсисом, является септическая энцефалопатия, характеризующаяся многоликостью клинических проявлений и недостаточной изученностью патогенеза. Широким является и спектр неврологических исходов: пациенты с нетяжёлой формой септической энцефалопатии, вероятно, восстанавливаются полностью, в то время как у выживших после тяжёлого сепсиса может быть дефицит. Летальность от тяжёлого сепсиса и септического шока составляет в среднем 50%, хотя вряд ли она обусловлена именно поражением головного мозга. В то же время самая высокая летальность при сепсисе отмечается в тех случаях, когда имеет место тяжёлая мозговая дисфункция.

В настоящее время септическую энцефалопатию рассматривают как общемозговую дисфункцию, вызванную системной воспалительной реакцией и не связанную с печёночной или почечной недостаточностью, прямой инфекцией или иной патологией головного мозга. Встречаемость церебральной дисфункции при сепсисе колеблется по разным данным от 23 до 70 %. Наиболее часто при септической энцефалопатии наблюдается качественное нарушение сознания — «ассоциированный с сепсисом делирий». Типичны дезориентация, ажитация, миоклонии, тремор, астериксис при отсутствии явного фокального дефицита. Хотя признаком септической энцефалопатии может быть и угнетение сознания от оглушения до глубокой комы. Важно и то, что снижение уровня сознания нередко связано с нарастанием нарушений гемодинамики.

Достаточно часто головной мозг является первым органом, дисфункция которого клинически проявляется при сепсисе. При этом диагноз нередко трудно поставить. Необходимо исключать структурное, метаболическое, токсическое и инфекционное поражение головного мозга. Считается, что точная клиническая оценка состояния функции мозга при септической энцефалопатии наиболее важна, хотя необходимые диагностические приёмы ограничены и требуют дальнейшей верификации в клинических исследованиях.

Особый интерес представляет определение возможной поломки механизмов центральной регуляции кровообращения как определяющего звена в развитии полиорганной недостаточности и прогрессировании мозговой дисфункции. С этих позиций представляется достаточно важным изучение регуляторных механизмов головного мозга при различных формах септической энцефалопатии с целью оценки адаптационных возможностей организма,

прогноза течения заболевания и его исхода, подбора способов коррекции интенсивной терапии тяжёлого сепсиса у конкретного пациента.

**Цель исследования:** Определить характер нарушений регуляции кровообращения у пациентов с разными клиническими вариантами септической энцефалопатии и их связь с системной воспалительной реакцией и тяжестью поражения головного мозга при сепсисе.

**Задачи исследования:**

1. Исследовать основные параметры кровообращения (частота сердечных сокращений, ударный объем, сердечный индекс, сердечный выброс, амплитуда пульсации периферических сосудов) у пациентов с различными вариантами септической энцефалопатии.
2. Определить характер изменений центральной регуляции кровообращения у пациентов с различными вариантами септической энцефалопатии по вариабельности параметров гемодинамики.
3. Оценить изменения центральной регуляции гемодинамики во взаимосвязи с биохимическими маркерами системного воспаления (прокальцитонин, С-реактивный белок) у пациентов с септической энцефалопатией.
4. Исследовать центральную регуляцию гемодинамики во взаимосвязи с изменением биохимического маркера повреждения клеток головного мозга (протеин S100B) у пациентов с септической энцефалопатией.

**Объект исследования:** пациенты с диагностированным тяжёлым сепсисом и септическим шоком согласно клиническим критериям Согласительной конференции Американской коллегии торакальных хирургов и общества специалистов интенсивной терапии (1992 г., г. Чикаго, США)

**Предмет исследования:** септическая энцефалопатия как одно из проявлений органной дисфункции при сепсисе и её взаимосвязь с показателями центральной гемодинамики и биохимическими изменениями в сыворотке крови.

**Научная новизна исследования:** доказана целесообразность клинического разделения септической энцефалопатии на два варианта (гипоактивный делирий и гиперактивный делирий) в рамках оценки тяжести состояния пациента с сепсисом. Дополнены сведения об изменении вариабельности параметров центральной гемодинамики у пациентов с сепсисом. Впервые определён характер нарушений центральной, вегетативной и метаболической регуляции кровообращения при различных клинических вариантах септической энцефалопатии. Установлено, что резкое снижение вариабельности основных параметров гемодинамики по типу «автономного отказа» характерно для гипоактивной формы септического делирия, что

коррелирует с увеличением содержания в крови биохимических маркеров повреждения головного мозга и системной воспалительной реакции, с оценкой тяжести состояния пациента по интегральным шкалам и летальностью. Определены значимые изменения в биохимических и гемодинамических показателях при развитии септической энцефалопатии.

**Практическая значимость:** в клиническую практику предложен алгоритм оценки состояния больного с сепсисом с использованием метода CAM-ICU и Ричмондской шкалы агитации и седации дополнительно к шкалам SOFA и SSS. Обращено внимание клиницистов на особую насторожённость по отношению к пациентам с гипоактивной формой септического делирия как имеющим плохой прогноз болезни, склонность к быстрой декомпенсации в регуляции кровообращения. При оценке состояния больного с септической энцефалопатией рекомендовано использовать определение типа регуляции кровообращения по вариабельности параметров гемодинамики и содержание в плазме белка S100B как взаимосвязанных маркеров повреждения головного мозга при сепсисе.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Характер изменений гемодинамики при развитии септической энцефалопатии варьирует в зависимости от клинического варианта сепсис-ассоциированного делирия.
2. Нарушения центральной регуляции кровообращения при септической энцефалопатии обусловлены диффузным поражением головного мозга и снижением его адаптивных функций.
3. Гипоактивный делирий является наиболее тяжёлой формой церебральной дисфункции при развитии системного воспаления, для которой характерно выраженное угнетение как вегетативной, так и гуморально-метаболической регуляции кровообращения.

**Апробация работы.**

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на 19 Конгрессе Европейского общества интенсивной медицины (г. Барселона, Испания, 2006 г), 12 Съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов России (г. Москва, Россия, 2010 г.), Мемориале Б.Д. Зислина (г. Екатеринбург, Россия, 2014 г).

**Публикации**

По теме диссертации опубликовано двенадцать работ, в том числе три статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ для опубликования результатов диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук.

**Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 115 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав собственных

наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 208 источников отечественных и иностранных авторов, списка сокращений, приложения. Диссертация иллюстрирована 10 рисунками и 13 таблицами.

### **Материалы и методы исследования**

Исследование проводилось на базе отделения реанимации и интенсивной терапии №1 Городской клинической больницы №3 г. Челябинска в соответствии с протоколом.

**Дизайн исследования.** Одномоментное наблюдательное одноцентровое исследование для оценки состояния центральной регуляции кровообращения у больных с тяжёлым течением сепсиса, осложнённого септической энцефалопатией, изменений сывороточных маркеров системного воспалительного ответа и повреждения клеток головного мозга.

В исследование был включён 91 пациент в соответствии с критериями включения и исключения. Средний возраст -  $48 \pm 15,9$  лет. Количество пациентов женского пола составило 44 человека (48,4%), лиц мужского пола 47 человек (51,6%). Общая летальность была 42,9% (умерло 39 человек), при этом средний срок наступления смерти составил  $8,2 \pm 3,9$  суток.

**Распределение пациентов по группам.** После включения пациента в исследование проводилось его распределение в одну из трёх групп по признаку наличия/отсутствия делирия: пациенты без признаков делирия, пациенты с признаками гипоактивного делирия, пациенты с признаками гиперактивного делирия. Определение наличия/отсутствия делирия производится при помощи метода оценки спутанности сознания у пациентов отделений интенсивной терапии (CAM-ICU). Если метод CAM-ICU не выявлял признаков делирия у пациента (при этом оценка по RASS равнялась нулю), его относили в группу пациентов без делирия. Пациентов с признаками делирия и оценкой по шкале RASS более нуля относили к группе гиперактивного делирия, при оценке менее нуля – к группе гипоактивного делирия. Далее в каждой из групп пациенты разделялись на подгруппы по двум признакам: локализация первичного очага инфекции (абдоминальная, торакальная и забрюшинная) и тяжесть сепсиса (сепсис, тяжёлый сепсис и септический шок). Локализация первичного очага инфекции определялась на основании данных инструментальных методов диагностики (рентгенологических, ультразвукографических) и интраоперационных наблюдений. Тяжесть синдрома системного воспалительного ответа и сепсиса определялась на основании критериев Согласительной конференции Американской коллегии торакальных хирургов и общества специалистов интенсивной терапии.

**Исследование психического статуса.** Для оценки психического статуса пациентов нами использовался метод оценки спутанности сознания пациентов отделений интенсивной терапии (CAM-ICU) и Ричмондская шкала агитации и седации. На основании метода этих методов

производилась дифференциация септического делирия на гипоактивный и гиперактивный типы. К гиперактивному типу был отнесён делирий с оценкой по шкале RASS более нуля, к гипоактивному типу – менее нуля.

**Лабораторные исследования.** Лабораторные исследования проводились в сертифицированной клинико-диагностической лаборатории Городской клинической больницы №3. Биохимические (билирубин, креатинин, С-реактивный белок), клинические (общий анализ крови) и иммунохимические (прокальцитонин, протеин S100B) анализы крови производились на автоматических анализаторах.

**Методы исследования гемодинамики.** Главным методом исследования гемодинамики был метод биоимпедансной кардиографии (реокардиографии). Для мониторинга гемодинамических параметров использовался монитор MAPГ 10-01 (производитель: фирма «Микролюкс», г. Челябинск, Россия, рег. удостоверение № 29/08050902/ 4634-02 от 27.11.2002 г.). Регистрация гемодинамических параметров (частота сердечных сокращений (ЧСС, сердечный ритм), сердечный выброс (СВ), ударный объем сердца, сердечный индекс (СИ), фракция выброса (ФВ), амплитуда пульсации фотоплетизмограммы (АПФП)) производилась «от удара к удару» на протяжении 500 сердечных циклов.

После регистрации основных параметров гемодинамики за 500 кардиоинтервалов в режиме реального времени при помощи быстрого преобразования Фурье по методике А.А. Астахова с использованием программного комплекса Kentaview производилось построение спектрограмм для расчёта плотности спектра по следующим частотным диапазонам:

- ультранизкочастотный диапазон (УНЧ) основная частота – 0,01 Гц;
- очень низкочастотный диапазон (ОНЧ) основная частота – 0,05 Гц;
- низкочастотный диапазон (НЧ) основная частота – 0,1 Гц;
- высокочастотный диапазон (ВЧ), основная частота – 0,4 Гц.

В качестве критериев регуляторной активности параметров гемодинамики были выбраны амплитудные значения в виде плотности (вариабельности) всего спектра частот и спектральные плотности перечисленных частотных диапазонов. При анализе результатов использовали данные о том, что диапазон УНЧ отражает состояние гуморально-метаболической регуляции, диапазон ОНЧ – активности ренин-ангиотензиновой системы, вазопрессина и симпатического тонуса, диапазон НЧ – активности собственно симпатической системы и барорегуляции, диапазон ВЧ - активности парасимпатической системы и объёмной или дыхательной регуляции гемодинамики. За частоту всего спектра принималась его середина. Спектральная плотность параметра, которая выражается в виде квадрата собственной величины

среднеквадратичного отклонения, отражает состояние энергозатрат на поддержание колебательных процессов параметра гемодинамики.

Тип центральной регуляции кровообращения определяли по методике И.Д. Бубновой (2001 г.) по совокупности значений вариабельности параметров гемодинамики. Увеличение спектральной плотности параметров в диапазонах ОНЧ и УНЧ при высоких значениях в диапазонах НЧ и ВЧ рассматривали как гипердадаптивный тип гемодинамики (в ответ на церебральное повреждение), снижение мощности во всех диапазонах частот (по сравнению с нормой) – как результат диффузного поражения головного мозга, изолированное увеличение высокочастотных колебаний при глубокой депрессии всех низких частот – как фатальную дисрегуляцию сегментарного (стволового) уровня.

**Статистическая обработка результатов.** Для обработки массивов данных применялась программа SPSS Statistics 17.0 для Windows (SPSS Inc.) и AtteStat 12.0.5. Использовалась описательная статистика в виде медианы, 25 и 75 квартилей (Me (Q25;Q75)), а также средней величины с учётом стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ). Значимость различий между группами оценивалась по критериям Краскела – Уоллиса (для трёх групп) и U-критерию Манна-Уитни (для двух групп). Апостериорные попарные сравнения проводили с использованием критерия Коновера – Инмана. Статистически значимыми считали отличия при  $p < 0,05$ . Оценку корреляции проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена, при этом значимым считался коэффициент при  $p < 0,05$ , исходя из таблицы критических значений.

### **Изменения гемодинамики в зависимости от клинического варианта септической энцефалопатии**

Все пациенты в зависимости от наличия/отсутствия энцефалопатии и определения её тяжести с использованием методики CAM-ICU и RASS были разделены на 3 группы:

1. Группа 1: пациенты без признаков делирия. Оценка по шкале RASS 0 баллов. n=26 человек.
2. Группа 2: пациенты с гиперактивным делирием. Оценка по шкале RASS 1 и более баллов. n=26 человек
3. Группа 3: пациенты с гипоактивным делирием. Оценка по шкале RASS – 1 и менее баллов. n=39 человек.

При оценке основных параметров гемодинамики были получены следующие данные (табл. 1). Пациенты группы 1 имели все три типа кровообращения: гиперкинетический, эукинетический и гипокинетический с некоторым преобладанием эукинетического типа кровообращения (у 42% пациентов, СИ равен 3,3 (2,8;3,45) л/мин·м<sup>2</sup>), гипокинетический – у



30% (СИ равен  $2,4 (1,1;2,55) \pm 0,8$  л/мин·м<sup>2</sup>) и гиперкинетический – у 28% пациентов (СИ равен  $4,1(3,6;5,0)$  л/мин·м<sup>2</sup>).

Пациенты группы 2 имели преимущественно гиперкинетический (48%, СИ равен  $5,2 (3,8;5,8)$  л/мин·м<sup>2</sup>) и эукинетический типы кровообращения (39%, СИ равен  $3,4 (3;3,49)$  л/мин·м<sup>2</sup>). Значительно реже встречался гипокинетический тип - у 13% участников группы, при этом сердечный индекс составил  $2,6 (1,1;2,7)$  л/мин·м<sup>2</sup>.

У пациентов группы 3 преобладал гипокинетический тип кровообращения (69%, СИ равен  $1,7 (1,1;2,1)$  л/мин·м<sup>2</sup>), в то время как эукинетический тип встречался в 20% (СИ равен  $2,9 (2,8;2,4)$  л/мин·м<sup>2</sup>), а гиперкинетический – лишь в 11% случаев (СИ равен  $3,6 (3,33;4,2)$  л/мин·м<sup>2</sup>). Отмечена тенденция к приближению сердечных индексов при гипер- и эукинетическом типах к нижнему пределу интервала значений СИ, определённым для каждого из них

При сравнении частоты сердечных сокращений отмечено только значимое превышение её в группе пациентов с гипоактивным делирием ( $135 (97;156)$  уд./мин) над таковой у пациентов без делирия ( $93 (84,75;111,75)$  уд./мин),  $p=0,035$ . Различий по ЧСС между пациентами без делирия и с гиперактивным делирием, а также между участниками исследования с гипер- и гипоактивным делирием не было ( $p=0,43$  и  $0,56$  соответственно).

Таблица 1. Показатели гемодинамики в исследуемых группах

| Вариант делирия                                   | ЧСС, уд./мин    | УО, мл       | СИ, л/мин·м <sup>2</sup> | АПФПГ, мОм   |
|---|-----------------|--------------|--------------------------|--------------|
| Делирий отсутствует (группа 1), n=26              | 93 (84,5;111,5) | 64 (55;88)   | 3,28 (2,95;4,15)         | 84 (55;112)  |
| Гиперактивный делирий (группа 2), n=26            | 106 (98,5;119)  | 52 (46;79)   | 4,16 (3,19;5,4)          | 76 (59;108)  |
| Гипоактивный делирий (группа 3), n=39             | 135 (97;156)    | 20 (16;35)   | 2,23 (1,98;3,1)          | 2 (1;6)      |
| Значение критерия Краскела-Уоллиса                | <b>0,046</b>    | <b>0,042</b> | <b>0,04</b>              | <b>0,002</b> |
| Значение критерия Коновера-Инмана для групп 1 и 2 | 0,43            | 0,48         | 0,52                     | 0,8          |
| Значение критерия Коновера-Инмана для групп 2 и 3 | 0,56            | <b>0,026</b> | <b>0,033</b>             | <b>0,001</b> |
| Значение критерия Коновера-Инмана для групп 1 и 3 | <b>0,035</b>    | <b>0,025</b> | <b>0,041</b>             | <b>0,001</b> |

Другая картина наблюдалась при анализе величины ударного объёма: он был значительно ниже в группе пациентов с гипоактивным делирием (20 (16;35) мл), чем в группах с гиперактивным делирием (52 (46;79) мл,  $p=0,026$ ) и без делирия (64 (55;88) мл,  $p=0,025$ ). Ударный объем в группах пациентов без делирия и с гиперактивным делирием не различался ( $p=0,48$ ).

Аналогично распределились и сердечные индексы: группа гипоактивного делирия – 2,23 (1,98;3,1) л/мин·м<sup>2</sup>, группа гиперактивного делирия – 4,16 (3,19;5,4) л/мин·м<sup>2</sup> (значимое отличие от группы гипоактивного делирия,  $p=0,033$ ), пациенты без делирия – 3,28 (2,95;4,15) л/мин·м<sup>2</sup> (значимое отличие от группы гипоактивного делирия,  $p=0,041$ ). Последние две группы не имели статистического различия ( $p=0,52$ ).

Амплитуда пульсации фотоплетизмограммы была значительно ниже в группе пациентов с гипоактивным делирием: 84 (55;112) мОм ( $p=0,001$ ), в то время как в группах пациентов с гиперактивным делирием и без делирия они не различались (76 (59;108) мОм и 84 (55;112) мОм,  $p=0,8$ ).

Поскольку значения фракции выброса находились в пределах нормальных значений, их статистическая оценка не проводилась.

Таким образом, при анализе распределения типов кровообращения и его параметров нами выявлены следующие закономерности: при разных клинических вариантах делирия наблюдаются различные типы регуляции кровообращения: гипер-, нормо-, и гипокинетический, при этом значительно изменяется ударный объем, сердечный индекс, частота сердечных сокращений и периферическое сопротивление сосудов. Отсутствие значимых отличий в показателях гемодинамики (за исключением ЧСС) у пациентов без манифестированного делирия и с гиперактивным делирием и их резкое отличие от таковых при гипоактивном делирии, вероятно, отражает качественное изменение адаптационных возможностей системы кровообращения в сторону их перенапряжения и срыва адаптации.

### **Регуляция гемодинамики у пациентов с септической энцефалопатией**

При анализе параметров регуляции кровообращения у пациентов с сепсис-ассоциированным делирием (с его гипер-, и гипоактивными вариантами) получены значимые различия для четырёх из пяти показателей системы кровообращения.

Общей тенденцией изменений в регуляции гемодинамики у пациентов с септическим делирием является снижение общей спектральной плотности преимущественно за счёт её высокочастотного компонента. Так, при анализе общей спектральной плотности сердечного ритма (табл. 2) выявлено её значительное преобладание ( $p=0,039$ ) в группе пациентов с гиперактивным делирием: 39,4 (25,4;48,9) мс<sup>2</sup>/Гц против 15,2 (10,3;29,1) мс<sup>2</sup>/Гц в группе

гипоактивного делирия, причём это происходит за счёт снижения плотности в низкочастотном (16,2 (9,6;30,1)  $\text{мс}^2/\text{Гц}$  против 2,9 (0,7;5,1)  $\text{мс}^2/\text{Гц}$ ,  $p=0,029$ ) и высокочастотном спектрах (15,2 (7,4;27,6)  $\text{мс}^2/\text{Гц}$  против 3,6 (1,1;6,2)  $\text{мс}^2/\text{Гц}$ ,  $p=0,013$ ). При этом у пациентов с гиперактивным делирием общая спектральная плотность не отличалась от общей спектральной плотности у пациентов без делирия (39,4 (25,4;48,9)  $\text{мс}^2/\text{Гц}$  и 44,4 (30,1;56,3)  $\text{мс}^2/\text{Гц}$ ,  $p=0,36$ ). Также не различались и спектральные плотности по всем спектрам частот

Таблица 2. Спектральная плотность сердечного ритма в исследуемых группах.

|  | Общая<br>плотность,<br>$\text{мс}^2/\text{Гц}$ | Плотность<br>УНЧ,<br>$\text{мс}^2/\text{Гц}$ | Плотность<br>ОНЧ,<br>$\text{мс}^2/\text{Гц}$ | Плотность<br>НЧ, $\text{мс}^2/\text{Гц}$ | Плотность<br>ВЧ, $\text{мс}^2/\text{Гц}$ |
|--|--|--|--|--|--|
| Делирий отсутствует<br>группа 1), $n=26$       | 44,4<br>(30,1;56,3)                            | 0,8 (0,3;1,4)                                | 2,6 (1,6;4,5)                                | 18,1<br>(15,3;22,9)                      | 22,9<br>(12,8;34)                        |
| Гиперактивный<br>делирий (группа 2),<br>$n=26$ | 39,4<br>(25,4;48,9)                            | 1,1 (0,6;1,5)                                | 6,6<br>(2,4;13,2)                            | 16,2<br>(9,6;30,1)                       | 15,2<br>(7,4;27,6)                       |
| Гипоактивный<br>делирий (группа 3),<br>$n=39$  | 15,2<br>(10,3;29,1)                            | 3,2 (0,9;4,3)                                | 5,8<br>(2,1;14,4)                            | 2,9 (0,7;5,1)                            | 3,6 (1,1;6,2)                            |
| <b>р-уровень</b>                               | <b>0,042</b>                                   | 0,056  | 0,079  | <b>0,035</b>                             | <b>0,029</b>                             |
| р-уровень для групп 1<br>и 2                   | 0,36   | 0,76   | 0,81   | 0,88                                     | 0,71                                     |
| р-уровень для групп 2<br>и 3                   | <b>0,039</b>                                   | 0,41   | 0,44   | <b>0,029</b>                             | <b>0,024</b>                             |
| р-уровень для групп 1<br>и 3                   | <b>0,017</b>                                   | 0,1  | 0,18   | <b>0,018</b>                             | <b>0,013</b>                             |

Аналогичная ситуация наблюдается и при анализе вариабельности ударного объёма (табл. 3): значимое преобладание спектральной плотности в группе гиперактивного делирия (132,8 (96,1;186,9)  $\text{мл}^2/\text{Гц}$  против 68,1 (43,2;94,6)  $\text{мл}^2/\text{Гц}$  в группе гипоактивного делирия,  $p=0,031$ ) за счёт низкочастотного (28,6 (19,9; 46,8)  $\text{мл}^2/\text{Гц}$  и 15 (6,19; 20,1)  $\text{мл}^2/\text{Гц}$ ,  $p=0,021$ ) и высокочастотного компонентов спектра (81,6 (32,8;98,9)  $\text{мл}^2/\text{Гц}$  и 39,2 (16,9;37,7)  $\text{мл}^2/\text{Гц}$ ,  $p=0,034$ ). Общая спектральная плотность у пациентов без делирия не отличалась от таковой у пациентов с гиперактивным делирием (152,6 (101,9;212,6)  $\text{мл}^2/\text{Гц}$  и 132,8 (96,1;186,9)  $\text{мл}^2/\text{Гц}$ ,  $p=0,48$ ), также не было различий и по спектральным плотностям всех четырёх диапазонов частот ( $p$  от 0,52 до 0,76).

Таблица 3. Спектральная плотность ударного объёма в исследуемых группах.

|  | Общая<br>плотность,<br>мл <sup>2</sup> /Гц | Плотность<br>УНЧ, мл <sup>2</sup> /Гц | Плотность<br>ОНЧ, мл <sup>2</sup> /Гц | Плотность<br>НЧ, мл <sup>2</sup> /Гц | Плотность<br>ВЧ, мл <sup>2</sup> /Гц |
|--|--|---------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Делирий<br>отсутствует (группа<br>1), n=26   | 152,6<br>(101,9;212,<br>6)                 | 4,1<br>(1,98;7,67)                    | 22,3<br>(11,9;42,1)                   | 36,8<br>(26,7;50,2)                  | 89,9 (48,9;<br>101,3)                |
| Гиперактивный<br>делирий (группа 2),<br>n=26 | 132,8<br>(96,1;186,9)                      | 3,6<br>(1,19;6,17)                    | 19,2<br>(9,7;40,8)                    | 28,6 (19,9;<br>46,8)                 | 81,6<br>(32,8;98,9)                  |
| Гипоактивный<br>делирий (группа 3),<br>n=39  | 68,1<br>(43,2;94,6)                        | 2,7<br>(0,98;5,13)                    | 10,6 (4,1;<br>20,6)                   | 15 (6,19;<br>20,1)                   | 39,2<br>(16,9;37,7)                  |
| р-уровень                                    | <b>0,039</b>                               | 0,08                                  | 0,7                                   | <b>0,029</b>                         | <b>0,031</b>                         |
| р-уровень для групп<br>1 и 2                 | 0,48                                       | 0,52                                  | 0,63                                  | 0,76                                 | 0,67                                 |
| р-уровень для групп<br>2 и 3                 | <b>0,031</b>                               | 0,69                                  | 0,99                                  | <b>0,021</b>                         | <b>0,034</b>                         |
| р-уровень для групп<br>1 и 3                 | <b>0,02</b>                                | 0,21                                  | 0,29                                  | <b>0,011</b>                         | <b>0,018</b>                         |

При оценке интегративного показателя сердечной функции – сердечного индекса - спектральная плотность в группе гиперактивного делирия была выше (2,6 (1,5;5,1) (мл/мин·м<sup>2</sup>)<sup>2</sup>/Гц), чем в группе гипоактивного делирия (1,1 (0,3;1,9) (мл/мин·м<sup>2</sup>)<sup>2</sup>/Гц, p=0,009) за счёт преобладания высокочастотного компонента спектральной плотности параметра (2,0 (0,9;4,1) (мл/мин·м<sup>2</sup>)<sup>2</sup>/Гц против 0,7 (0,2;1,2) (мл/мин·м<sup>2</sup>)<sup>2</sup>/Гц, p=0,014). Общая спектральная плотность сердечного индекса и спектральные плотности по всем частотным диапазонам у пациентов с гиперактивным делирием и у пациентов без делирия также не различались.

Значимые различия в спектральных плотностях практически во всех частотных диапазонах мы наблюдали при оценке показателя, свидетельствующего о пульсации периферических микрососудов – амплитуды пульсации фотоплетизмограммы (табл. 4). Общая спектральная плотность была выше в группе гиперактивного делирия, чем в группе гипоактивного делирия (127,2 (92,3;200,4) мОм<sup>2</sup>/Гц против 60,6 (22,9;98,9) мОм<sup>2</sup>/Гц, p=0,011) за счёт преобладания в высокочастотном (12,1 (5,9;30,2) мОм<sup>2</sup>/Гц против 4,6 (2,4;11,1 мОм<sup>2</sup>/Гц, p=0,016), низкочастотном (41,8 (28,9;89,5) мОм<sup>2</sup>/Гц против 19,6 (9,1;37,2) мОм<sup>2</sup>/Гц, p=0,014) и

очень низкочастотном спектрах (27,5 (10,4;48,1) мОм<sup>2</sup>/Гц против 10,3 (2,9;18,6) мОм<sup>2</sup>/Гц, p=0,01).

Таблица 4. Спектральная плотность амплитуды пульсации фотоплетизмограммы в исследуемых группах.

|  | Общая<br>плотность,<br>мОм <sup>2</sup> /Гц | Плотность<br>УНЧ,<br>мОм <sup>2</sup> /Гц | Плотность<br>ОНЧ,<br>мОм <sup>2</sup> /Гц | Плотность<br>НЧ, мОм <sup>2</sup> /Гц | Плотность<br>ВЧ, мОм <sup>2</sup> /Гц |
|--|---|---|---|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Делирий отсутствует<br>(группа 1), n=26      | 146,8<br>(100,6;232,1)                      | 26,8<br>(12,9;41,1)                       | 34<br>(11,8;51,9)                         | 65,2<br>(33,6;117,1)                  | 19,8<br>(11,4;40,1)                   |
| Гиперактивный<br>делирий (группа 2),<br>n=26 | 127,2<br>(92,3;200,4)                       | 34,1<br>(13,7;52,3)                       | 27,5<br>(10,4;48,1)                       | 41,8<br>(28,9;89,5)                   | 12,1<br>(5,9;30,2)                    |
| Гипоактивный<br>делирий (группа 3),<br>n=39  | 60,6<br>(22,9;98,9)                         | 27,2<br>(9,9;40,2)                        | 10,3<br>(2,9;18,6)                        | 19,6<br>(9,1;37,2)                    | 4,6 (2,4;11,1)                        |
| р-уровень                                    | <b>0,022</b>                                | 0,39                                      | <b>0,019</b>                              | <b>0,023</b>                          | <b>0,014</b>                          |
| р-уровень для групп<br>1 и 2                 | 0,8   | 0,62                                      | 0,6                                       | 0,36                                  | 0,71                                  |
| р-уровень для групп<br>2 и 3                 | <b>0,011</b>                                | 0,43                                      | <b>0,005</b>                              | <b>0,014</b>                          | <b>0,016</b>                          |
| р-уровень для групп<br>1 и 3                 | <b>0,016</b>                                | 0,39                                      | <b>0,01</b>                               | <b>0,02</b>                           | <b>0,012</b>                          |

Не отмечено различий при рассмотрении вариабельности фракции выброса между всеми тремя группами пациентов как по общей плотности спектра (42,3 (18,6;62,1)%<sup>2</sup>/Гц, 38 (16,3;55,9)%<sup>2</sup>/Гц и 35,7 (22,4;50,1)%<sup>2</sup>/Гц, p=0,9), так и по спектральным плотностям всех диапазонов частот.

Большое значение имеет определение типа гемодинамики на основании относительных значений спектральных плотностей вариабельности параметров (по Бубновой И.Д.). Было установлено, что у всех пациентов с септическим делирием имеет место «второй» тип регуляции, характерный для диффузного поражения головного мозга, что проявлялось снижением показателей спектральной плотности во всех диапазонах ниже нормальных значений и при гипер-, и при гипоактивной формах делирия.

Вместе с тем, абсолютные значения спектральной плотности были значимо ниже при гипоактивной форме делирия, при этом особая роль отводится такому параметру регуляции как

вариабельность ритма сердца. И при гипер- и при гипоактивной формах определялось не только её снижение, но характерное для диффузного поражения головного мозга снижение мощности в ультранизкочастотном диапазоне менее 10%. Однако, при гипоактивных формах делирия по сравнению с гиперактивными формами не только снижалась общая мощность колебаний, но имело место и перераспределение парциальных мощностей. Отмечалось резкое падение вариабельности сердечного ритма в диапазонах вегетативной (автономной) регуляции, что можно было трактовать, как истощение адаптивных возможностей или «автономный отказ».

Аналогичное угнетение автономной регуляции отмечалось и при анализе вариабельности ударного объёма сердца, сердечного индекса и даже амплитуды пульсации фотоплетизмограммы. Следуя алгоритму, по соотношению значений мощности в четырёх диапазонах спектра УО, СИ и АФПГ (УНЧ, ОНЧ, НЧ и ВЧ), выраженной в процентах (доля от общей мощности параметра), изменения в центральной регуляции кровообращения рассматривали либо как стадию острого повреждения головного мозга, либо как подавление реакции адаптации. Снижение мощности УО и СИ в диапазоне ВЧ ниже 50% в сочетании с низким представительством мощности в диапазоне ОНЧ (менее 30-40%) наиболее часто встречалось при гипоактивных формах делирия, что рассматривается как декомпенсация регуляции гемодинамики.

Возможно, именно с нарушением регуляции ударного объёма связано формирование гипокинетического типа кровообращения при гипоактивной форме делирия. Признаком декомпенсации регуляции гемодинамики у большинства больных с гипоактивной формой делирия было не только достоверное снижение значений мощности амплитуды пульсации фотоплетизмограммы в диапазоне УНЧ и ОНЧ (диапазоны вегетативной регуляции) по сравнению с гиперактивными формами, но и снижение мощности в диапазоне НЧ менее 25% (диапазон гуморальной регуляции микрокровообращения).

Таким образом, при анализе вариабельности показателей гемодинамики в зависимости от типа делирия нами обнаружена закономерность снижения общей мощности вариабельности большинства из исследуемых параметров, преимущественно за счёт спектров объёмной и барорегуляции, при этом спектры метаболической и нейро-эндокринной регуляции значительно не изменяются. По нашему мнению, такая картина может свидетельствовать о постепенном истощении и отказе церебральных компонентов регуляции кровообращения при относительно сохранных метаболических и эндокринных механизмах, что в сочетании с изменениями в абсолютных значениях параметров гемодинамики усугубляет течение сепсиса и часто приводит к неблагоприятному исходу.

**Изменения биохимических маркеров системного воспалительного ответа у пациентов с септической энцефалопатией, их взаимосвязь с системной гемодинамикой и клиническим вариантом делирия**

В качестве маркеров системного воспаления мы исследовали комбинацию прокальцитонина (PCT) и С-реактивного белка (CRP) как в значительной мере воспроизводимого и чувствительного сочетания (табл. 5).

В группе пациентов с гипоактивным делирием значения PCT были значительно выше таковых у пациентов группы гиперактивного делирия: 21,6 (1,1;62) нг/мл и 1,97 (0,5;3,8) нг/мл ( $p=0,05$ ).

Такая картина носит симметричный характер с нарастанием тяжести состояния пациента по шкале SOFA: 5 (3;7) баллов при гиперактивном делирии и 9 (6;14) баллов - при гипоактивном ( $p=0,033$ ), и по шкале SSS: 24 (11;33) баллов при гиперактивном делирии и 39 (18;44) баллов - при гипоактивном ( $p=0,042$ ).

Иные данные получены для CRP: его сывороточный уровень составил 159 (100;226) мг/мл при гиперактивном делирии и 237 (127;282) мг/мл – при гипоактивном ( $p=0,09$ ). Таким образом, в нашем наблюдении С-реактивный белок мы не смогли использовать для оценки тяжести системного воспаления. Более того, не было найдено корреляции между уровнями прокальцитонина и С-реактивного белка в каждой из групп: для группы гиперактивного делирия  $r_s=0,385$ ,  $p>0,05$ , для группы гипоактивного делирия  $r_s=0,512$ ,  $p>0,05$ .

Таблица 5. Биохимические маркеры системного воспаления и оценки по интегральным шкалам у пациентов с септической энцефалопатией.

| Параметр                    | Гиперактивный делирий | Гипоактивный делирий | P-уровень |
|-----------------------------|-----------------------|----------------------|-----------|
| Прокальцитонин, нг/мл       | 1,97 (0,5;3,8)        | 21,6 (1,1;62)        | 0,005     |
| С-реактивный белок, мг/мл   | 159 (100;226)         | 237 (127;282)        | 0,09      |
| Оценка по шкале SOFA, баллы | 5 (3;7)               | 9 (6;14)             | 0,033     |
| Оценка по шкале SSS, баллы  | 24 (11;33)            | 39 (18;44)           | 0,042     |
| Оценка по шкале RASS, баллы | 2 (1;4)               | -3 (-1;-4)           | 0,001     |

При оценке взаимосвязи между сывороточным уровнем прокальцитонина и оценкой тяжести состояния по шкалам SOFA и SSS получены корреляции в обеих группах. Для шкалы SOFA: в группе гиперактивного делирия  $r_s=0,926$ ,  $p<0,01$ , в группе гипоактивного делирия -  $r_s=0,872$ ,  $p<0,01$ . Для шкалы SSS: в группе гиперактивного делирия  $r_s=0,894$ ,  $p<0,01$ , в группе гипоактивного делирия -  $r_s=0,911$ ,  $p<0,01$ . В то же время отсутствовала связь между

сывороточными уровнями С-реактивного белка и оценкой по шкалам SOFA и SSS во всех группах:  $r_s$  от 0,437 до 0,501,  $p > 0,05$ .

При анализе распределения значений прокальцитонина и С-реактивного белка в зависимости от возраста, пола, локализации первичного очага для каждой из исследуемых групп получены следующие результаты. Более высокие значения прокальцитонина и С-реактивного белка наблюдались у лиц мужского пола в группе гипоактивного делирия: 32,7 (10,9;60,6) нг/мл против 10,5 (2,3;34,1) нг/мл у женщин ( $p=0,032$ ) и 258 (100;299) мг/мл против (90;196) мг/мл у женщин ( $p=0,041$ ), соответственно. В группе гиперактивного делирия различий не обнаружено.

Возраст пациентов также отразился на сывороточном уровне прокальцитонина. Так, в возрастной группе 31 – 50 лет среди пациентов с гиперактивным делирием были более высокие показатели его уровня: 4,8 (2,5;15,1) нг/мл против 1,6 (0,8;3,1) нг/мл ( $p=0,025$ ) в группе 18 - 30 лет, 2,2 (1;5,9) нг/мл ( $p=0,048$ ) в группе 51 – 70 лет и 1,3 (0,9;3,2) нг/мл ( $p=0,023$ ) в группе пациентов старше 70 лет. В группе пациентов с гипоактивным делирием по показателю сывороточного уровня прокальцитонина лидировали возрастные группы 18 – 30 лет и 31 - 50 лет (между ними самими различий не было: 28,2 (4,3;40,5) нг/мл и 35,1 (5,4;48,1) нг/мл ( $p=0,5$ )). У пациентов возраста 51 – 70 и старше 70 лет значения уровня прокальцитонина также не различались ( $p=0,46$ ): 10,6 (2,1;20,9) нг/мл и 12,3 (2,9;7,1) нг/мл.

Локализация первичного очага инфекции имела влияние на уровни РСТ и CRP в сыворотке крови. В группах гиперактивного и гипоактивного делириев у пациентов с локализацией очага инфекции в грудной полости концентрации маркеров системного воспаления были значимо ниже. Так, в группе гиперактивного делирия уровень РСТ составил 1,1 (0,8;3,8) нг/мл при локализации процесса грудной полости против 2,41 (1,8;8,17) нг/мл при локализации в брюшной полости ( $p=0,032$ ) и 3,38 (2,1;13,5) нг/мл при локализации в забрюшинном пространстве ( $p=0,39$ ), причём последние группы между собой не различались ( $p=0,39$ ). Уровень CRP при первой локализации составил 92 (55;187) мг/мл, при второй - 220 (98;291) мг/мл ( $p=0,027$ ), при третьей - 164 (80;220) мг/мл ( $p=0,041$ ), две последние локализации между собой не различались ( $p=0,6$ ). В группе гипоактивного делирия картина совершенно идентичная: прокальцитонин при торакальной локализации первичного процесса достоверно ниже (5,6 (1,1;17,2) нг/мл), чем при абдоминальной (27,6 (13;54,9) нг/мл,  $p=0,03$ ) и забрюшинной (31,6(19,1;100) нг/мл ( $p=0,034$ ), последние между собой не различались ( $p=0,41$ )). Уровни CRP также были ниже при локализации инфекции в грудной полости (142 (81;216) мг/мл), чем при абдоминальной (293 (156;315) мг/мл,  $p=0,029$ ) и забрюшинной (246 (143;300) мг/мл,  $p=0,037$ ) локализациях (для двух последних  $p=0,3$ ).



Анализ корреляции средних значений параметров системной гемодинамики и сывороточных маркеров системного воспаления (табл. 6) принёс следующие сведения: у пациентов с гиперактивным делирием полностью отсутствовала статистическая связь между PCT, CRP и частотой сердечных сокращений ( $r_s=0,148$  и  $-0,103$ ,  $p>0,05$ ), ударным объёмом ( $r_s=-0,09$  и  $-0,123$ ,  $p>0,05$ ), фракцией выброса ( $r_s=0,136$  и  $0,38$ ,  $p>0,05$ ), сердечным индексом ( $r_s=0,286$  и  $0,189$ ,  $p>0,05$ ), амплитудой пульсации фотоплетизмограммы ( $r_s=0,304$  и  $0,203$ ,  $p>0,05$ ). В группе пациентов с гипоактивным делирием наблюдалась примерно такая же картина ( $r_{s(ЧСС,PCT)}=0,105$ ,  $r_{s(ЧСС,CRP)}=-0,079$ ,  $r_{s(УО,PCT)}=0,322$ ,  $r_{s(УО,CRP)}=-0,214$ ,  $r_{s(ФВ,PCT)}=0,312$ ,  $r_{s(ФВ,CRP)}=0,253$ ,  $p>0,05$ ), за исключением корреляции средних значений амплитуды фотоплетизмограммы и уровня прокальцитонина:  $r_{s(АПФГ,PCT)}=0,816$ ,  $p<0,05$ . При этом не было выявлено взаимосвязи между АПФГ и сывороточным уровнем С-реактивного белка:  $r_{s(АПФГ,CRP)}=0,068$ ,  $p>0,05$ .

Таблица 6. Значения коэффициента корреляции Спирмена при анализе связи между маркерами системного воспаления и параметрами системной гемодинамики

| Параметр гемодинамики                  | Гиперактивный делирий |        | Гипоактивный делирий |        |
|--|-----------------------|--------|----------------------|--------|
|  | PCT                   | CRP    | PCT                  | CRP    |
| Частота сердечных сокращений           | 0,148                 | -0,103 | 0,105                | -0,079 |
| Ударный объем                          | -0,09                 | -0,123 | -0,322               | -0,214 |
| Фракция выброса                        | 0,136                 | 0,38   | 0,312                | 0,253  |
| Сердечный индекс                       | 0,286                 | 0,189  | -0,438               | 0,219  |
| Амплитуда пульсации фотоплетизмограммы | 0,304                 | 0,203  | -0,816*              | -0,068 |

Примечание: \* - коэффициент Спирмена находится в пределах критических значений для  $p<0,05$ .

Далее нами был проведён анализ корреляции общей и спектральных мощностей variability основных параметров системной гемодинамики с теми же маркерами системного воспалительного ответа. И вновь были получены сведения о значимой корреляции только у пациентов группы гипоактивного делирия: выявлена связь между уровнем прокальцитонина и variability амплитуды пульсации фотоплетизмограммы как общей, так и спектральной по всем диапазонам частот:  $r_{s(PCT, \text{общая})}=-0,726$ ,  $p<0,01$ ,  $r_{s(PCT, \text{УНЧ})}=-0,526$ ,  $p<0,05$ ,  $r_{s(PCT, \text{ОНЧ})}=-0,618$ ,  $p<0,01$ ,  $r_{s(PCT, \text{НЧ})}=-0,716$ ,  $p<0,01$ ,  $r_{s(PCT, \text{ВЧ})}=-0,626$ ,  $p<0,01$ . Изменение спектральной плотности как общей, так и во всех диапазонах частот, по-нашему мнению, свидетельствует о воздействии цитокинов, находящихся в системном кровотоке (типичной патологический процесс), на все органы и системы организма, в том числе на головной мозг и

нейроэндокринную систему, что приводит к снижению variability параметров, прежде всего пульсации периферических сосудов, на всех уровнях регуляции их тонуса: от симпатического до метаболического.

Для остальных параметров гемодинамики коэффициенты корреляции Спирмена при оценке связи variability с CRP находились за пределами критических значений ( $r_s$  от 0,01 до 0,295,  $p > 0,05$ ).

Определённая связь имеется между уровнем прокальцитонина и тяжестью делирия, оценённого по шкале RASS, однако в нашем исследовании она прослеживалась только при гипоактивном делирии:  $r_{s(PCT, RASS)} = -0,771$ ,  $p < 0,01$ . Для гиперактивного делирия коэффициент корреляции Спирмена был ниже критического значения и составил 0,293,  $p > 0,05$ . Отсутствовала связь между уровнем С-реактивного белка и тяжестью энцефалопатии как при гиперактивном делирии ( $r_s = 0,312$ ,  $p > 0,05$ ), так и при гипоактивном ( $r_s = 0,358$ ,  $p > 0,05$ ).

Таким, образом, при гипоактивном варианте септического делирия выраженность системного воспалительного ответа коррелирует с тяжестью состояния больного. При этом прогрессирует падение не только вегетативной, но и гуморально-метаболической регуляции кровообращения.

**Изменения сывороточного уровня протеина s100 у пациентов с септической энцефалопатией, его взаимосвязь с локализацией первичного септического очага, параметрами системной гемодинамики, их variability и клиническим вариантом делирия**

В качестве маркера повреждения клеток головного мозга в нашем исследовании использовался протеин s100, который мы определяли в сыворотке крови. Необходимо сразу отметить, что ни у одного из пациентов с делирием (гиперактивным и гипоактивным) не наблюдалось нормального сывороточного уровня протеина s100 (средний уровень 0,294 (0,151;0,4) мкг/л), в то время как в группе пациентов без делирия он находился в пределах референсных значений (0,094 (0,02;1,115) мкг/л).

У пациентов с делирием отношения были следующими: в группе гипоактивного делирия сывороточный уровень протеина s100 значительно превышал таковой в группе гиперактивного делирия: 0,417 (0,21;0,514) мкг/л против 0,171 (0,113;0,28) мкг/л ( $p = 0,005$ ). Несмотря на наличие статистически значимых различий по сывороточному содержанию протеина s100 и по оценке шкалы RASS, не найдено корреляции этого показателя и оценки психического статуса по шкале RASS (для группы гиперактивного делирия  $r_s = 0,296$ ,  $p > 0,05$ , для группы гипоактивного -  $r_s = -0,305$ ,  $p > 0,05$ ). Определение зависимости сывороточных значений s100 от локализации первичного очага выявило следующую закономерность: его значения достоверно выше у

Таблица 7. Значения коэффициента корреляции Спирмена при анализе уровня S100B и вариабельности параметров гемодинамики.

| Спектральная плотность параметра       |                       | Гипоактивный делирий | Гиперактивный делирий |
|--|-----------------------|----------------------|-----------------------|
| Частота сердечных сокращений           | Общая плотность       | 0,358                | 0,018                 |
|  | Плотность спектра УНЧ | 0,576*               | 0,29                  |
|  | Плотность спектра ОНЧ | 0,6*                 | 0,253                 |
|  | Плотность спектра НЧ  | 0,285                | 0,228                 |
|  | Плотность спектра ВЧ  | -0,18                | 0,071                 |
| Ударный объем                          | Общая плотность       | 0,61*                | -0,227                |
|  | Плотность спектра УНЧ | 0,866**              | 0,436                 |
|  | Плотность спектра ОНЧ | 0,829**              | -0,1                  |
|  | Плотность спектра НЧ  | 0,583*               | -0,282                |
|  | Плотность спектра ВЧ  | 0,497                | -0,209                |
| Сердечный индекс                       | Общая плотность       | 0,497                | 0,118                 |
|  | Плотность спектра УНЧ | 0,715**              | 0,499                 |
|  | Плотность спектра ОНЧ | 0,644*               | 0,445                 |
|  | Плотность спектра НЧ  | 0,384                | 0,287                 |
|  | Плотность спектра ВЧ  | 0,424                | -0,014                |
| Амплитуда пульсации фотоплетизмограммы | Общая плотность       | 0,205                | 0,1                   |
|  | Плотность спектра УНЧ | 0,411                | 0,136                 |
|  | Плотность спектра ОНЧ | 0,364                | 0,091                 |
|  | Плотность спектра НЧ  | 0,124                | 0,182                 |
|  | Плотность спектра ВЧ  | -0,064               | 0,118                 |

Примечание: \* - значение находится в пределах критических значений для  $p < 0,05$ , \*\* - значение находится в пределах критических значений для  $p < 0,01$

пациентов с торакальной и забрюшинной локализацией септического очага. Так, у пациентов с абдоминальной локализацией уровень s100 составил  $0,205 \pm 0,09$  мкг/л, у пациентов с торакальной локализацией -  $0,398 \pm 0,184$  мкг/л ( $p < 0,05$  по отношению к пациентам с абдоминальной локализацией), у пациентов с забрюшинной локализацией -  $0,431 \pm 0,26$  мкг/л ( $p < 0,05$  по отношению к пациентам с абдоминальной локализацией). При сравнении тяжести энцефалопатии по шкале RASS и локализации первичного очага получена аналогичная зависимость: модуль оценки по RASS значительно выше при торакальной и забрюшинной локализации процесса, чем при абдоминальной:  $3,8 \pm 1,1$ ,  $3,6 \pm 1,2$  и  $1,8 \pm 0,5$ , соответственно. Значимость различий установлена попарно для торакальной и абдоминальной локализаций, забрюшинной и абдоминальной локализаций ( $p < 0,05$ ).

Анализ взаимосвязи средних значений параметров системной гемодинамики и сывороточного уровня протеина s100 у пациентов с делирием также принёс нам отрицательные результаты ( $r_s$  находится в диапазоне от  $-0,382$  до  $0,018$ ,  $p > 0,05$ ) за исключением частоты сердечных сокращений у пациентов с гипоактивным делирием ( $r_s = -0,533$ ,  $p < 0,05$ ).

Интерпретация корреляционного анализа сывороточного уровня протеина s100 и вариабельности параметров системной гемодинамики явилась для нас гораздо более сложной задачей (табл. 7): наиболее выраженная связь наблюдается между уровнем s100 и спектральной плотностью ударного объёма как общей ( $r_s = 0,61$ ,  $p < 0,05$ ), так и в диапазонах ультранизких частот ( $r_s = 0,866$ ,  $p < 0,01$ ), очень низких частот ( $r_s = 0,829$ ,  $p < 0,01$ ), низких частот ( $r_s = 0,583$ ,  $p < 0,05$ ) у пациентов с гипоактивным делирием. Между вариабельностью сердечного ритма и уровнем s100 также имеется корреляция у пациентов группы гипоактивного делирия в диапазонах ультранизких и очень низких частот ( $r_s = 0,576$  и  $0,6$ , соответственно,  $p < 0,05$ ). Поскольку сердечный индекс является производным показателем от частоты сердечных сокращений и ударного объёма, то при его анализе также обнаружена корреляция в диапазонах ультранизких и очень низких частот ( $r_s = 0,715$ ,  $p < 0,01$  и  $0,644$ ,  $p < 0,05$ , соответственно). Другие корреляции между сывороточным уровнем s100 и мощностью вариабельности параметров системной гемодинамики, вероятно, носят случайный характер.

Таким образом, налицо ситуация чёткой достоверной связи между вариабельностью важнейших параметров системной гемодинамики (ЧСС, ударный объем, сердечный индекс) и сывороточным уровнем белка s100 (как маркера тяжести повреждения клеток головного мозга) в самых низкочастотных диапазонах (УНЧ, ОНЧ) у пациентов с гипоактивным делирием. Это может свидетельствовать в пользу гипотезы автономного отказа, поскольку в регуляции кровообращения при гипоактивном делирии как наиболее тяжёлой форме поражения головного мозга при сепсисе на первое место выходят эволюционно древние механизмы регуляции: гормональная (прежде всего, ренин-ангиотензиновая система) и метаболическая, в то время как регуляция со стороны головного мозга не играет столь значимой роли. По той же причине, вероятно, отсутствует связь между вариабельностью параметров гемодинамики и уровнем s100 у пациентов с гиперактивным делирием,

поскольку у них характер поражения головного мозга является в значительно большей степени функциональным и не достигает степени автономного отказа.

### **Выводы**

1. Характер изменений гемодинамики при септической энцефалопатии варьирует в зависимости от клинического варианта делирия. При гиперактивной форме отсутствуют значимые различия в показателях гемодинамики по сравнению с пациентами без манифестированного делирия. Для гипоактивного варианта характерно резкое снижение сердечного выброса и амплитуды пульсации периферических сосудов.
2. Нарушения центральной регуляции кровообращения при септической энцефалопатии развиваются по типу, характерному для диффузного поражения головного мозга, что проявляется снижением вариабельности всех параметров гемодинамики вплоть до формирования «автономного отказа» при гипоактивном варианте септического делирия.
3. При гипоактивном варианте септического делирия (в отличие от гиперактивного) высокий уровень прокальцитонина коррелирует со значительным нарушением регуляции периферического кровообращения и оценкой по Ричмондской шкале ажитации и седации.
4. Сывороточный уровень протеина S100B значительно выше при гипоактивном септическом делирии, чем при гиперактивном, но не связан с оценкой по Ричмондской шкале ажитации и седации. Сочетание высокого уровня протеина S100B с выраженным угнетением центральной регуляции кровообращения характеризует гипоактивный вариант септического делирия как наиболее тяжёлую форму церебральной дисфункции при сепсисе.

### **Практические рекомендации**

1. У пациентов с сепсисом в отделениях интенсивной терапии необходимо ежедневно оценивать уровень сознания по методике CAM-ICU с целью раннего выявления признаков септической энцефалопатии и определения её варианта (гиперактивный или гипоактивный).
2. Развитие септической энцефалопатии, особенно гипоактивного её варианта, следует рассматривать как маркер более тяжёлого состояния пациента с сепсисом и возрастания вероятности неблагоприятного исхода.
3. Необходимо учитывать, что при септической энцефалопатии (особенно при гипоактивном её варианте) наблюдается изменение гемодинамики, а сочетание гипоактивного типа делирия с гипокинетическим типом системного кровообращения резко ухудшает прогноз исхода заболевания.
4. Пациентам с сепсисом необходимо оценивать основные параметры гемодинамики (сердечный ритм, ударный объем, сердечный индекс, амплитуда пульсации фотоплетизмограммы) и их вариабельность с определением типа регуляции кровообращения. Выявление признаков

второго типа регуляции (по И.Д. Бубновой), свидетельствующего о диффузном характере поражения головного мозга, следует рассматривать как маркер септической энцефалопатии.

5. Повышение сывороточного уровня протеина S100B в сочетании с гипокинетическим типом системного кровообращения и резким снижением вариабельности ударного объёма сердца в диапазонах высоких и низких частот следует рассматривать как «автономный отказ» в результате развития септической энцефалопатии, что сопровождается резким возрастанием риска смерти.

### **Сокращения**

АД – артериальное давление

АПФПГ – амплитуда пульсации фотоплетизмограммы

ВЧ – высокие частоты

НЧ – низкие частоты

ОНЧ – очень низкие частоты

ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов

ПКТ – прокальцитонин

ПОН – полиогранная недостаточность

СВ – сердечный выброс

СВО – системный воспалительный ответ

СИ – сердечный индекс

СПОН – синдром полиорганной недостаточности

СРБ – С-реактивный белок

ССВР – синдром системной воспалительной реакции

СЭ – септическая энцефалопатия

УНЧ – ультранизкие частоты

УО – ударный объем

ФВ – фракция выброса

ЧСС – частота сердечных сокращений

SAM-ICU – метод оценки спутанности сознания пациентов отделений интенсивной терапии

PCT – прокальцитонин

RASS – Ричмондская шкала агитации и седации

SOFA – шкала оценки органной недостаточности при сепсисе

SSS – шкала оценки тяжести сепсиса

CRP – С-реактивный белок

**Список работ, опубликованных по теме диссертации.**

1. Бубнова И.Д. Влияние Гипер-ХАЕСа на регуляцию гемодинамики у больных с тяжёлой черепно-мозговой травмой / И.Д. Бубнова, И.Н. Добрынин, С.Н. Бусыгин и др. // Научные тезисы XII съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов, Москва, 19-22 сентября 2010 г. – Москва, 2010. – С. 137.
2. Бубнова И.Д. Влияние гипоталамической регуляции на гемодинамику у больных с тяжёлым течением сепсиса / И.Д. Бубнова, С.Н. Бусыгин, И.Н. Добрынин и др. // Материалы 10 съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов, 19-21 сентября 2006 г. – Санкт-Петербург, 2006. – С. 62.
3. Бубнова И.Д. Оценка объёмной регуляции кровообращения в интенсивной терапии тяжёлой черепно-мозговой травмы / И.Д. Бубнова, С.Н. Бусыгин, И.Н. Добрынин и др. // Материалы 10 съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов, 19-21 сентября 2006 г. – Санкт-Петербург, 2006. – С. 61.
4. Бубнова И.Д. Регуляция кровообращения при тяжёлой травме головного мозга в условиях применения ПДКВ и объёмной нагрузки / И.Д. Бубнова, С.Н. Бусыгин, И.Н. Добрынин и др. // Материалы 10 съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов, 19-21 сентября 2006 г. – Санкт-Петербург, 2006. – С. 60-61.
5. Бубнова И.Д. Эффекты применения комбинированных инфузионных сред в лечении тяжёлой черепно-мозговой травмы / И.Д. Бубнова, С.Н. Бусыгин, И.Н. Добрынин и др. // Материалы Первого Уральского форума «Травматизм: проблемы, инновационные технологии в диагностике и лечении. Медицинская и социальная реабилитация» 5-7 октября 2011 г. – Челябинск, 2011. – С. 34.
6. Бусыгин С.Н. Клинико-гемодинамические сопоставления при тяжёлом сепсисе, осложнённом развитием энцефалопатии / С.Н. Бусыгин, И.Д. Бубнова, М.В. Бусыгина // Научные тезисы XII съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов, Москва, 19-22 сентября 2010 г. – Москва, 2010. – С. 69.
7. Bubnova I.D. EEG amplitude variability as a neuromonitoring of TBI / I.D. Bubnova, S.N. Busygin, I.N. Dobrynin // ICRAN 2010: Neurotrauma Basic and Applied Aspects. Book of Abstracts. – Saint Petersburg, 2010. – P. 76.
8. Bubnova I.D. Impact of hypothalamic regulation on haemodynamic in severe sepsis / I.D. Bubnova, S.N. Busygin, A.A. Astakhov et al. // Intensive Care Med. – 2006. – Vol.32, Suppl 1. – P. S53. – Abstracts of the 19th ESICM Annual Congress, Barcelona, Spain, 24-27 September 2006.

9. Bubnova I.D. PEEP end volume responsiveness in severe brain trauma / I.D. Bubnova, S.N. Busygin, I.N. Dobrynin // Intensive Care Med. – 2008. – Vol. 34, Suppl 1. – P. S198. – Abstracts of the European Society of Intensive Care Medicine 21st Annual Congress, 21-24 September 2008, Lisbon, Portugal.

**Список работ по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук**

10. Бусыгин С.Н. Взаимосвязь сывороточного уровня протеина s100 и тяжести энцефалопатии при сепсисе / С.Н. Бусыгин, И.Д. Бубнова, Ю.П. Клинк // Уральский медицинский журнал. – 2012. – № 12 (104). – С. 126-129.
11. Бусыгин С.Н. Повышение сывороточного уровня протеина S100В не связано с тяжестью септической энцефалопатии / С.Н. Бусыгин // Уральский медицинский журнал. – 2014. – № 05 (119). – С. 110-113.
12. Бусыгин С.Н. Регуляция гемодинамики и сывороточный протеин S100 при различных клинических формах септической энцефалопатии / С.Н. Бусыгин, И.Д. Бубнова, Ю.П. Клинк // Уральский медицинский журнал. – 2013. – № 03 (108). – С. 53-57.



Бусыгин Сергей Николаевич

СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С  
ТЯЖЁЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ СЕПСИСА, ОСЛОЖНЁННОГО СЕПТИЧЕСКОЙ  
ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

14.01.20 - анестезиология и реаниматология

Автореферат диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета Д 208.102.01 ГБОУ ВПО УГМУ  
Минздрава России от 16 октября 2015 г.